






Benzothiophene, benzofuran and indole compounds

Patent number: FR2777886
Publication date: 1999-10-29
Inventor: NANTEUIL GUILLAUME DE (FR); LILA CHRISTINE (FR); VERBEUREN TONY (FR); RUPIN ALAIN (FR)
Applicant: ADIR (FR)
Classification:
- **international:** C07D401/06; C07D333/64; A61K31/44; A61K31/405; A61K31/38; C07D401/06; C07D213/55; C07D333/64; C07D401/06; C07D213/55; C07D333/62; C07D401/06; C07D213/55; C07D209/36
- **europaean:** C07D333/64; C07D401/06; C07D409/06; C07D409/14; C07D521/00B2E
Application number: FR19980005239 19980427
Priority number(s): FR19980005239 19980427

Also published as:

 EP0955299 (A1)
 US6048875 (A1)
 JP11349586 (A)
 CA2270086 (A1)
 EP0955299 (B1)

more >>

Report a data error he

Abstract not available for FR2777886

Abstract of corresponding document: **US6048875**

A compound of formula (I): wherein: X represents oxygen, sulphur, or NR₃ wherein R₃ is as defined in the description, Y represents oxygen, sulphur, NR₃, or may a single bond when X represents NR₃, Z represents nitrogen, carbon, or CH, A represents a single bond, alkylene (optionally substituted), arylene, cycloalkylene, heterocycle, or -SO₂-R₄- wherein R₄ is as defined in the description, W represents hydroxy, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, cycloalkyloxy, heterocycle bonded to oxygen, amino, or hydroxyamino, R_a, R_b, R_c, R_d, which may be the same or different, each independently of the others are as defined in the description, R₁ represents aryl substituted by one to five identical or different substituents, each independently of the others, R₂ represents hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocycle, heterocycloalkyl, or another group as defined in the description, isomers and addition salts thereof with a pharmaceutically-acceptable acid or base, and medicinal products containing the same which are useful in the treatment of thrombosis, pathologies for which the origin is thrombosis, or pathologies causing an increase in risk of thrombosis.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : 2 777 886

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 98 05239

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 D 401/06, C 07 D 333/64, A 61 K 31/44, 31/405,
31/38 // (C 07 D 401/06, 213:55, 333:64) (C 07 D 401/06,
213:55, 333:62) (C 07 D 401/06, 213:55, 209:36)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27.04.98.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 29.10.99 Bulletin 99/43.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

⑦2 Inventeur(s) : DE NANTEUIL GUILLAUME, LILA
CHRISTINE, VERBEUREN TONY et RUPIN ALAIN.

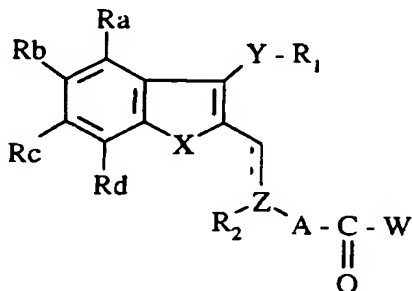
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 NOUVEAUX DERIVES BENZOTHIOPHENIQUES, BENZOFURANIQUES ET INDOLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

⑤7 Composés de formule générale (I):

X représente un groupement NR₃,
Z représente un atome d'azote, un atome de carbone ou
un groupement CH,



dans laquelle:
X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un
groupement NR₃ dans lequel R₃ est tel que défini dans la
description,
Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un grou-
pement NR₃ ou peut représenter une liaison simple quand

FR 2 777 886 - A1



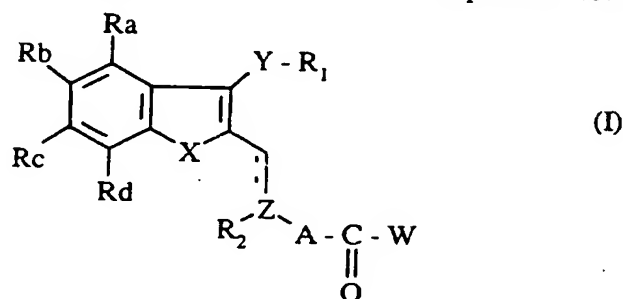
La présente invention concerne de nouveaux dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Ces nouveaux composés sont utiles pour leur activité thérapeutique dans le domaine de la fibrinolyse et de la thrombose, grâce à leur propriété inhibitrice de l'activité du PAI-1.

5 Le PAI-1 est un inhibiteur puissant des activateurs du plasminogène (activateur tissulaire du plasminogène et urokinase). Il provoque, in-vitro et in-vivo, l'inhibition de la lyse des caillots
fibrineux formés par l'action de la thrombine sur le fibrinogène. De nombreuses études
épidémiologiques ont montré que chez l'homme, des taux élevés de PAI-1 sont associés à la
survenue plus fréquente de maladies thromboemboliques. De plus, dans des modèles
10 expérimentaux de thrombose et de thrombolyse, l'inhibition de l'activité du PAI-1 par des
anticorps monoclonaux anti-PAI-1 diminue l'incidence des thromboses ou des réocclusions.
L'intérêt thérapeutique de molécules possédant la propriété d'inhiber l'activité du PAI-1 au sein
du caillot fibrineux formé ou en formation est donc de permettre sa lyse précoce avant sa
complexation avec le facteur XIIIa et ainsi de diminuer l'incidence des accidents
15 thromboemboliques chez les patients possédant des taux élevés de PAI-1. De tels composés
présentent un intérêt thérapeutique dans toutes les pathologies dont l'origine est la thrombose (tel
que l'infarctus du myocarde, l'angor, la claudication intermittente, les accidents vasculaires
cérébraux, la thrombose veineuse profonde, ou l'embolie pulmonaire) ainsi que pour les
pathologies dans lesquelles les risques thrombotiques sont augmentés (telles que l'hypertension,
20 l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, les anomalies génétiques de la coagulation (facteur V
leiden, déficit en protéines C et S) ou les anomalies acquises de la coagulation).

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se sont révélés être
des inhibiteurs du PAI-1 plus puissants que ceux décrits dans la littérature, ce qui les rend donc
potentiellement utiles pour le traitement de la thrombose, ou des pathologies dont l'origine est la
25 thrombose...

Un certain nombre d'antithrombotiques ont été décrits dans la littérature. C'est le cas, plus
particulièrement, des composés décrits dans les brevets WO 97/45424, WO 94/08962, EP
540051 ou GB 2225012.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, acyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , le groupement R_3 ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

Z représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (=),

A représente une liaison simple, un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène, un hétérocycle, ou un groupement $\text{-SO}_2\text{-R}_4$ (la partie SO_2 étant reliée à Z) dans lequel R_4 représente un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkylène ou un hétérocycle,

W représente un groupement hydroxy, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou

ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino.

Ra, Rb, Rc, Rd, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou un groupement arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu que Ra, Rb, Rc et Rd ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène.

R₁ représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement aminoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- ou un hétéroaryle éventuellement substitué,

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, un hétérocycle, un hétérocycle lié à un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou peut représenter les définitions supplémentaires suivantes quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH : arylalkylamino, la partie alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifié, ou arylalkoxy-carbonylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

- 10 Par groupement aryle, on entend un groupement phényle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, ou dihydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).

- 15 Par groupement cycloalkyle, on entend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone.

- 20 Par hétérocycle, on entend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère aromatique ou non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétérocycle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou nitro.

Par hétéroaryle, on entend un hétérocycle insaturé à caractère aromatique.

- 25 Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre.

Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène.

Les substituants R_1 préférés selon l'invention sont le groupement phényle substitué par un groupement tel que défini précédemment et d'une façon préférentielle R_1 représente un groupement phényle substitué par un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Selon une autre variante particulièrement avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre.
- Y représente un atome d'oxygène.
- R_1 représente un groupement phényle substitué par un groupement tel que défini précédemment.
- A représente une liaison simple quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH.

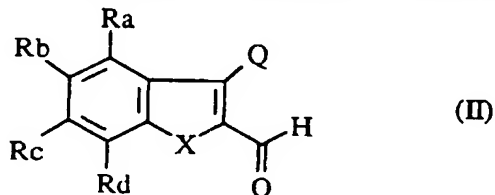
Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène.
- R_1 représente un groupement phényle substitué par un groupement tel que défini précédemment.
- A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand Z représente un atome d'azote.

D'une façon particulièrement avantageuse, le composé préféré selon l'invention est l'acide 3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophen-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque.

Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et X ont la même signification que dans la formule (I) et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène.

composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique,

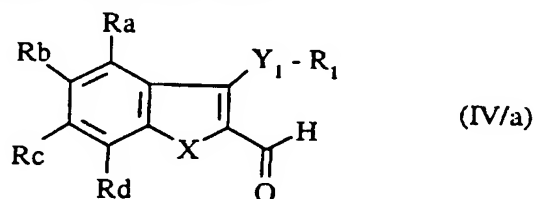
- soit quand Q représente un atome d'halogène :

◇ avec un composé de formule (III),



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ avec R₃ ayant la même signification que dans la formule (I).

pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



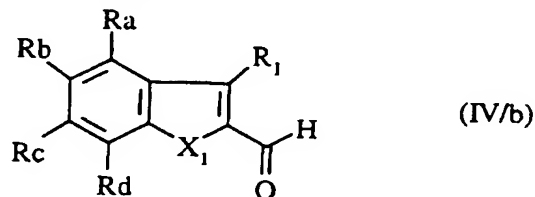
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y₁ sont tels que définis précédemment.

◇ ou avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

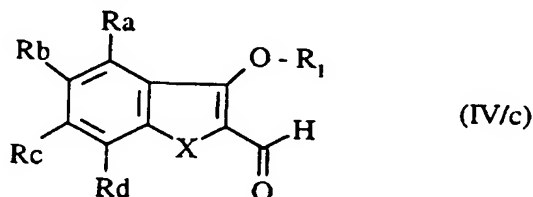


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et R₁ sont tels que définis précédemment et X₁ représente un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI).

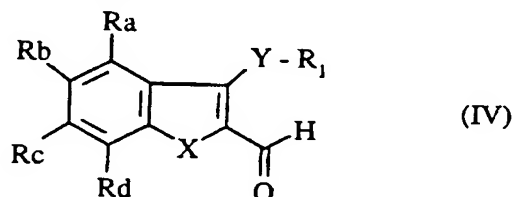


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 est tel que défini précédemment.
pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



dans laquelle Ra , Rb , Rc , Rd , X et R_1 sont tels que définis précédemment.

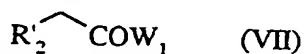
l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :



dans laquelle Ra , Rb , Rc , Rd , R_1 , X et Y ont la même définition que dans la formule (I).

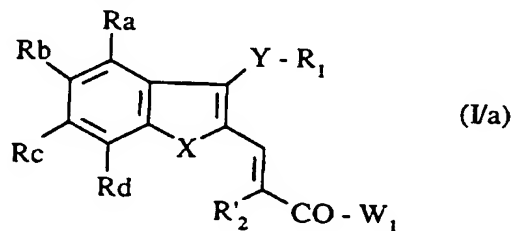
10 composés de formule (IV) :

♦ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII).



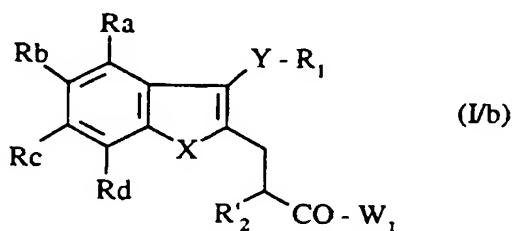
dans laquelle R'_2 a la même signification que R_2 dans la formule (I), excepté que R'_2 ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W_1 représente un groupement alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle).

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



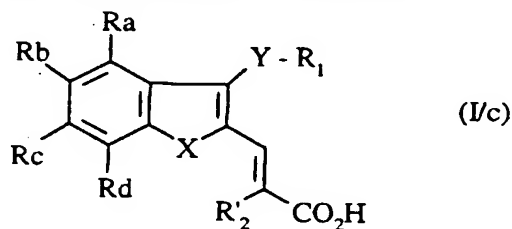
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment.
composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



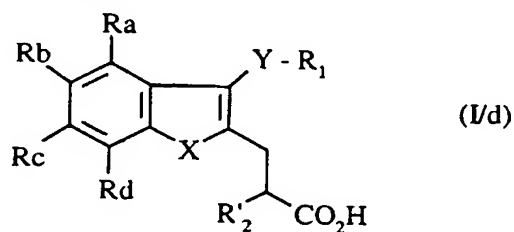
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment.

* soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



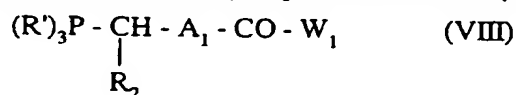
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X et Y ont la même définition que précédemment.

composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



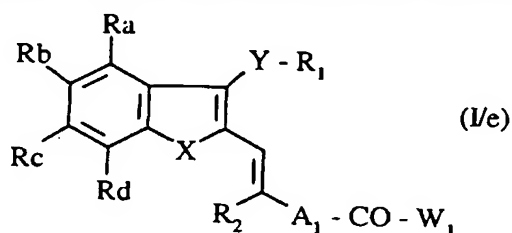
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X et Y sont tels que définis précédemment.

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (VIII).



dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I). W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène ou un hétérocycle,

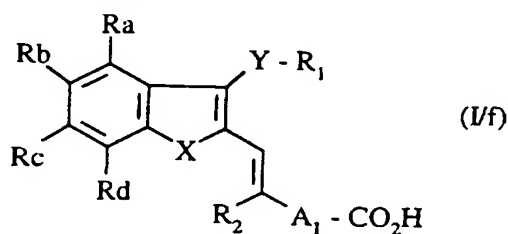
pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment,

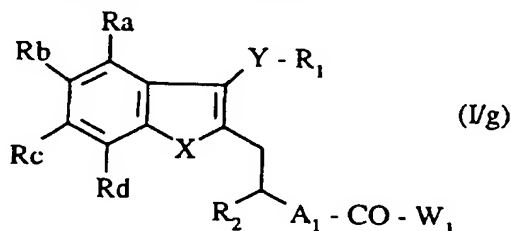
composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



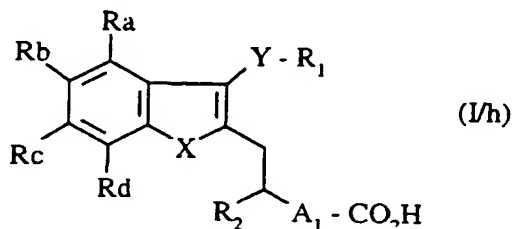
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment.

* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



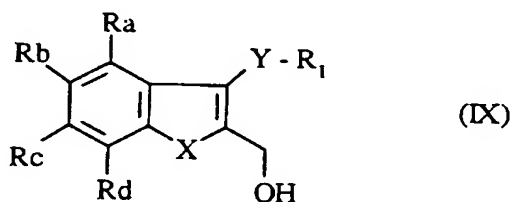
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment.

composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



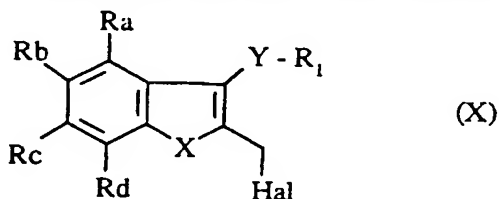
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment.

♦ ou, dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (IX) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I).

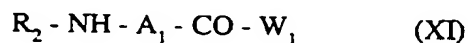
10 composés de formule (IX) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (X) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

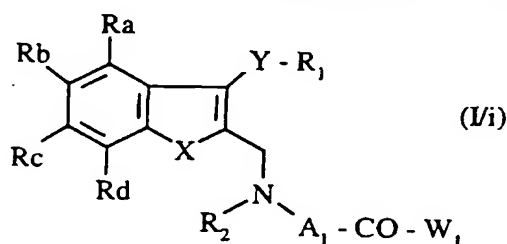
15 composés de formule (X) :

* dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XI) :

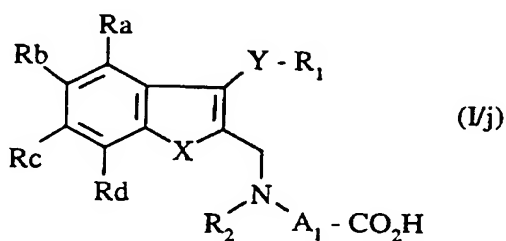


dans laquelle R_2 a la même définition que dans la formule (I) et. A_1 , W_1 ont la même signification que précédemment.

pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

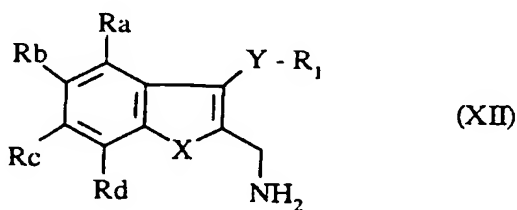


- 5 dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , X , Y , A_1 et W_1 sont tels que définis précédemment.
composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



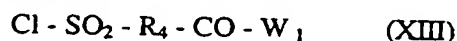
- 10 dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , X , Y et A_1 sont tels que définis précédemment.

* ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XII) :

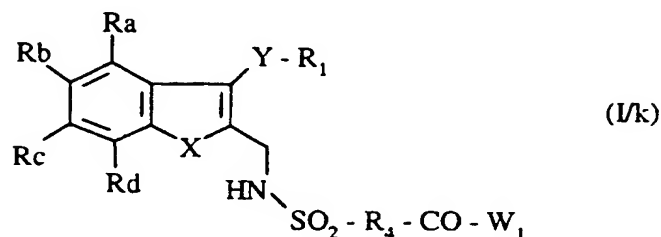


- 15 dans laquelle R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , X et Y ont la même définition que dans la formule (I).

composés de formule (XII) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulphonyle de formule (XIII) :



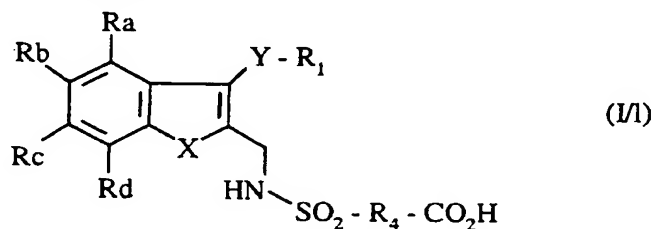
dans laquelle R_4 a la même définition que dans la formule (I), et W_1 est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



5 dans laquelle $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_4, X, Y$ et W_1 sont tels que définis précédemment.

composés de formule (I/k) :

- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



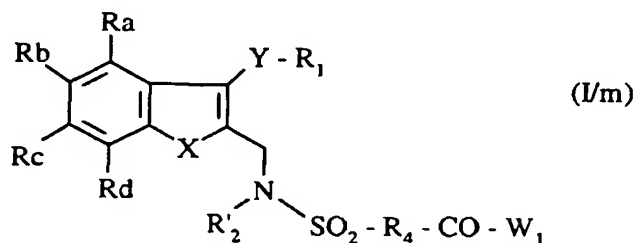
10 dans laquelle $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R_4, X$ et Y sont tels que définis précédemment.

- ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XIV) :



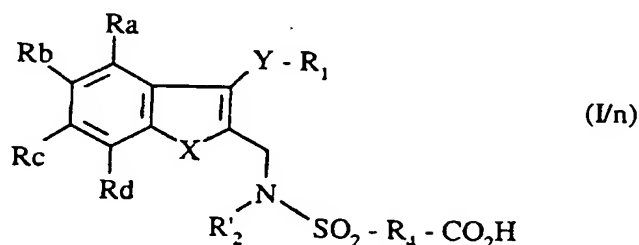
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'_2 a la même définition que précédemment.

15 pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



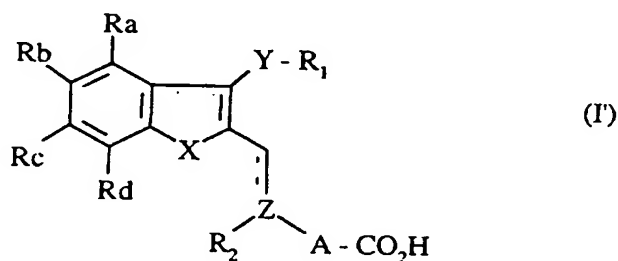
dans laquelle $R_a, R_b, R_c, R_d, R_1, R'_2, R_4, X, Y$ et W_1 sont tels que définis précédemment.

composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



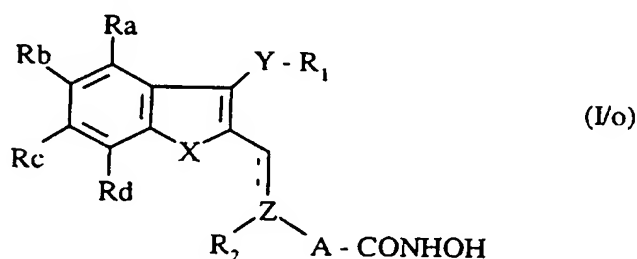
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I') :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I).

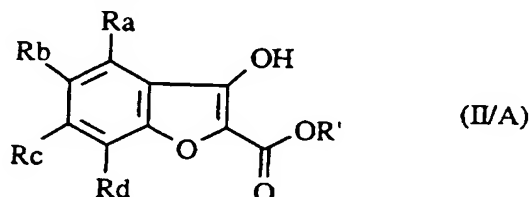
10 composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment,

15 les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

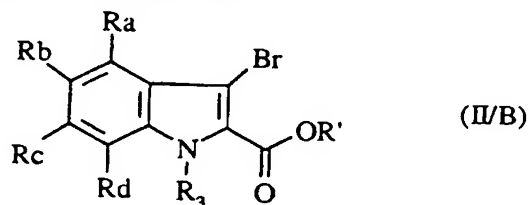
Les composés de formule (II) sont obtenus selon des méthodes classiques de synthèse organique. Notamment les composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q un groupement hydroxy, sont obtenus à partir de composés de formule (II/A) :



- 5 dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 958-965, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd ont les mêmes définitions que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- et dont on protège la fonction hydroxy, en condition basique, par un groupement trialkylsilyle, puis dont on réduit la fonction ester en fonction alcool primaire par action de LiAlH₄ par exemple, cette dernière étant ensuite oxydée en fonction aldéhyde, puis dont on déprotège la fonction alcool sous l'action de nBu₄NF, permettant d'obtenir les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q représente un groupement hydroxy.
- 10

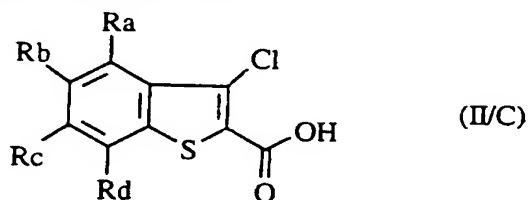
- Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ sont obtenus à partir de composés de formule (II/B) :
- 15



dont le schéma de synthèse est décrit dans *Heterocycles*, 1992, 34 (12), 2349-62 et *Synthesis*, 1984, 862-865, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₃ ont les mêmes définitions que dans la formule (I) et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 20 et dont la fonction ester est réduite en fonction alcool primaire, celle-ci étant ensuite oxydée sous l'action du dioxyde de Manganèse en fonction aldéhyde, pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ et Q un atome d'halogène.

Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre sont obtenus à partir de composés de formule (II/C) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Heterocyclic. Chem.*, 1971, 8, 711-714, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, et Rd ont les mêmes définitions que précédemment, et dont la fonction acide carboxylique est d'abord réduite en alcool primaire puis oxydée en aldéhyde pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre et Q un atome d'halogène.

Les composés de formule (III), (IV), (VII), (VIII), (XI), (XIII) et (XIV) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0.1 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les différents stades de synthèse conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

- 5 Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectromètre de masse, ...).

EXEMPLE 1 : (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoate d'éthyle

10 **Stade A :** Chlorure de 3-chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carbonyl

A une suspension de 0.25 ml d'acide 3,4-diméthoxycinnamique dans 350 ml de chlorobenzène, sont additionnés successivement à température ambiante 0.025 mol de pyridine, et goutte à goutte 1.27 mol de SOCl_2 . Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2 jours. Après retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'hexane et

15 séchage, on obtient 53.7 g du produit attendu.

Point de fusion : 202°C

Stade B : Acide 3-chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carboxylique

A une solution de 70 mmol du composé du stade A dans 250 ml de dioxanne, est ajouté 40 ml d'eau. Après 20 heures de reflux, puis retour à température ambiante, un précipité se forme.

20 Après filtration, rinçage à l'eau jusqu'à neutralité, le précipité est séché sur P_2O_5 sous pression réduite. On isole ainsi 18.6 g du produit attendu.

Point de fusion : > 260°C

Stade C : (3-Chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-yl)méthanol

A une solution de 0.1 mol de LiAlH_4 dans 60 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est

25 additionné à 5°C une suspension de 68 mmol du composé obtenu dans le stade B dans 150 ml de

tétrahydrofurane. Après 4 heures de réaction à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition d'eau puis par une solution aqueuse 2N de soude. Après 12 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est alors concentrée sous pression réduite, reprise par du dichlorométhane, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage de la phase organique sur sulfate de calcium, la solution est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 15,7 g du produit attendu.

Point de fusion : 164°C

Stade D : 3-Chloro-5,6-diméthoxy-benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

A une suspension de 60,4 mmol du composé obtenu dans le stade C dans 360 ml de toluène, est additionné à température ambiante sous atmosphère inerte 96 mmol (1,6 équivalents) de MnO₂. Après 6 heures de réaction à 80°C, on ajoute au milieu réactionnel 0,6 équivalent de MnO₂ puis après 6 nouvelles heures, 0,6 équivalent de MnO₂. Le milieu réactionnel est ensuite filtré à chaud sur célite et rincé au toluène. Après 12 heures à température ambiante, le filtrat précipite. Une filtration du précipité suivie d'un rinçage au toluène puis au pentane permet d'isoler 8,65 g du produit attendu.

Point de fusion : 280°C

Stade E : 5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde

A une solution de 0,036 mol de 4-méthoxyphénol dans 250 ml de diméthylformamide, sont additionnés à température ambiante et sous atmosphère inerte 1,1 équivalents d'hydruure de sodium, puis 0,033 mol du produit obtenu dans le stade D. Après 12 heures de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse de NaCl, séché sur sulfate de calcium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 8,6 g du produit attendu.

Point de fusion : 138°C

Stade F : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoate d'éthyle

Une solution contenant 6 mmol du produit obtenu dans le stade E, 30 mmol de 4-pyridylacétate d'éthyle et 5 ml d'anhydride acétique est portée à 100°C pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est hydrolysée par une solution saturée en NaHCO₃, extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau, puis par une solution de NaCl, séchées sur sulfate de calcium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 164°C

EXEMPLE 2 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

Une solution contenant 3 mmol du produit de l'exemple 1, 6 ml d'une solution aqueuse 1N de soude et 20 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est concentrée sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans de l'eau, puis repris à l'éther éthylique. La phase organique est alors acidifiée par addition de 6 ml d'une solution d'HCl 1N. Un précipité se forme, celui-ci étant filtré, rincé à l'eau, puis séché sous pression réduite, permettant d'obtenir 1.3 g du composé attendu.

Point de fusion : 208°C

EXEMPLE 3 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoate de sodium

A une suspension de 1.16 g du produit de l'exemple 2 dans 2.5 ml de soude 1N est ajoutée de l'eau jusqu'à dilution totale. Une lyophilisation permet d'isoler 1.22 g du produit attendu.

IR : 1630-1575 cm⁻¹ (ν_s (C=O) ; ν_s (C=C) ; ν_s (C=N))

EXEMPLE 4 : (E)-3-{3-[4-(Benzyloxy)phénoxy]-5,6-diméthoxy-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridyl)-2-propénoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E comme réactif le 4-benzyloxyphénol, puis comme les exemples 2 et 3.

Spectre de Masse : FAB : [M+H]⁺ : m/z = 562 ; [M+Na]⁺ : m/z = 584

EXEMPLE 5 : (E)-3-{5,6-Diméthoxy-3-[(6-méthoxy-2-naphtyl)-oxy]benzo[b]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridyl)-2-propénoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 4 en utilisant comme réactif au stade E le 6-méthoxy-2-naphtol.

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	calculée	65,04	4,14	2,62	5,99
	trouvée	64,11	4,09	3,42	5,56

EXEMPLE 6 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propénoate de sodium

10 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade F, comme réactif, l'acide phényl éthanoïque, puis comme dans l'exemple 3.

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	S %
	calculée	64,46	4,37	6,62
15	trouvée	63,81	4,25	5,98

EXEMPLE 7 : Acide (E)-3-{5,6-diméthoxy-3-[(6-méthoxy-2-naphtyl)-oxy]benzo[b]thiophène-2-yl}-2-phényl-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E le réactif de l'exemple 5, puis au stade F le réactif de l'exemple 6.

20 Point de fusion : 274°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	S %
	calculée	70,30	4,72	6,26
	trouvée	70,36	4,77	6,11

25 **EXEMPLE 8 :** Acide 3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-propénoïque

On utilise comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 6 après le stade F, que l'on traite par un courant d'hydrogène en présence de Pd/C à 10 % dans le méthanol, pendant 24 heures.

Une filtration, en fin de réaction, suivie d'une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	S %
5 <i>calculée</i>	67,23	5,21	6,90
<i>trouvée</i>	67,02	5,22	6,75

EXEMPLE 9 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-propénoate d'éthyle

A une suspension de 0.02 mol de bromure de (carboéthoxyméthyl)triphénylphosphonium dans
 10 90 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionnée goutte à goutte, à 0°C, 20 ml
 d'une solution de tertio-butylate de potassium 1M dans le tétrahydrofurane. Après addition
 complète et retour à température ambiante, on ajoute 0.01 mol du composé obtenu dans le stade
 E de l'exemple 1 dilué dans 30 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures, le milieu réactionnel est
 15 hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution HCl 1N, puis extrait à l'acétate d'éthyle : les
 phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchées
 sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel
 de silice (Pentane/Acétate d'éthyle : 90/10) permet d'isoler 2.78 g du produit attendu.

Point de fusion : 110°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	S %
20 <i>calculée</i>	63,75	5,35	7,74
<i>trouvée</i>	63,76	5,42	7,33

EXEMPLE 10 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-propénoïque

25 On procède comme dans l'exemple 2 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans
 l'exemple 9.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	S %
<i>calculée</i>	62,17	4,69	8,30
30 <i>trouvée</i>	62,15	4,69	8,46

EXEMPLE 11 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-propénoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 10.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	S %
calculée	58,82	4,20	7,85
trouvée	58,86	4,25	7,38

10 **EXEMPLE 12 :** 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-propanoate d'éthyle

Une solution contenant 0,8 mmol du produit obtenu dans l'exemple 9 dans 20 ml de méthanol, et 0,2 g de Pd/C 10 % est maintenue pendant 24 heures sous courant d'hydrogène à 40°C. Après filtration et concentration sous pression réduite, une chromatographie sur gel de silice (Cyclohexane/Acétate d'éthyle : 80/20) permet d'isoler le produit attendu.

15 **EXEMPLE 13 :** 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-propanoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 2, puis comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 12.

Microanalyse élémentaire :

20

	C %	H %	S %
calculée	58,53	4,67	7,81
trouvée	58,85	4,70	7,81

EXEMPLE 14 : 2-(((5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl)méthyl)anilino)acétate d'éthyle

25 **Stade G :** (5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl)méthanol

- A une solution de 24 mmol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dans 100 ml de méthanol est additionné à température ambiante 26 mmol de NaBH_4 . Après 2 heures de réaction, un équivalent de NaBH_4 est ajouté au milieu réactionnel. Après 12 heures de réaction, la solution est concentrée, puis diluée à l'acétate d'éthyle, lavée par une solution HCl 1N, puis par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl , puis séchée sur sulfate de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler 6.07 g du produit attendu.

Point de fusion : 132°C

Stade H : [2-Chlorométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)]-benzo[b]thiophène

- 10 A 4 mmol du composé du stade G dilué dans 10 ml de dichlorométhane est additionné, goutte à goutte et à 0°C, 0.63 ml de SOCl_2 . Après retour à température ambiante, puis chauffage au reflux du dichlorométhane pendant 6 heures, le milieu réactionnel est concentrée sous pression réduite, permettant d'obtenir 1.6 g du produit attendu sous forme d'huile.

Microanalyse élémentaire :

15		C %	H %	S %	Cl %
	calculée	59,26	4,70	8,79	9,72
	trouvée	58,90	4,75	8,85	11,52

Stade I : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl)anilino) acétate d'éthyle

- 20 Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade H, dans 16 ml de diméthylformamide, 1.5 équivalents de N-phénylglycine éthyl ester et 1.5 équivalents de K_2CO_3 est portée à 80°C pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl , séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Toluène/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 2,56 g du produit attendu sous forme d'huile.

EXEMPLE 15 : Acide 2-([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]méthyl)anilino)éthanoïque

On procède comme dans l'exemple 2 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade I de l'exemple 14.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
5 calculée	65,12	5,25	2,92	6,69
trouvée	65,53	5,47	3,02	6,33

EXEMPLE 16 : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)anilino)acétate de sodium

10 On procède comme dans l'exemple 3 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 15.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	62,03	4,77	2,89	6,12
trouvée	62,27	4,82	2,79	6,39

15 **EXEMPLE 17 :** Acide 2-(benzyl([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl)amino)acétique

On procède comme dans l'exemple 14 en utilisant au stade I. comme réactif, le N-benzylglycine éthyl ester, puis comme dans l'exemple 15.

20 **EXEMPLE 18 :** 2-(Benzyl([5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl])amino)acétate de sodium

On procède comme dans l'exemple 16 en utilisant comme substrat le produit obtenu dans l'exemple 17.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
25 calculée	62,90	5,08	2,72	6,22
trouvée	63,63	5,25	2,81	6,21

EXEMPLE 19 : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)acétate de sodium

On procède comme dans l'exemple 14 en utilisant au stade I, comme réactif, le benzylate de glycine, puis comme dans le protocole de l'exemple 15 et de l'exemple 16.

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	56,46	4,74	3,29	7,54
trouvée	56,88	4,70	3,24	6,95

10 **EXEMPLE 20 :** 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)benzoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, l'anthranilate d'éthyle.

Point de fusion : 250°C

Spectre de masse : ESI^{\pm} : $[M+H]^+ = 488$; $[M+Na]^+ = 510$

15 **EXEMPLE 21 :** 4-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)benzoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, le 4-aminobenzoate d'éthyle.

Microanalyse élémentaire :

20

	C %	H %	N %	S %
calculée	61,59	4,55	2,87	6,58
trouvée	60,95	4,31	2,99	6,54

EXEMPLE 22 : 3-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)benzoate de sodium

25 On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, le 3-aminobenzoate de méthyle.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	61,59	4,55	2,87	6,58
trouvée	62,13	4,61	2,85	5,87

5 **EXEMPLE 23 :** 2(S)-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)-3-phényl propionate de sodium

On procède comme dans l'exemple 19, en utilisant au stade I, comme réactif, le benzyl (S)-phénylalanine.

Microanalyse élémentaire :

10

	C %	H %	N %	S %
calculée	62,90	5,08	2,72	6,22
trouvée	62,34	5,12	2,76	5,72

EXEMPLE 24 : 2-([5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)sulfonyl]benzoate de méthyl

15 **Stade J :** [2-Azidométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)]-benzo[*b*]thiophène

Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade J de l'exemple 14 et 78 mmol d'azidure de sodium dans 80 ml de diméthylformamide est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase
20 organique est ensuite séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée, permettant d'obtenir 15,4 g du produit attendu sous forme d'huile.

Stade K : [2-Aminométhyl-5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)]-benzo[*b*]thiophène

Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade J et 1 g de Pd/C dans 6,5 ml de chloroforme et 300 ml de méthanol anhydre est placée sous atmosphère d'hydrogène à
25 température ambiante. Après 12 heures, la réaction est filtrée puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 14,5 g du produit attendu.

Point de fusion : 245°C

Stade L : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)sulfonyl]benzoate de méthyl

Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade K, 6,5 mmol de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyl, 15,7 mmol de N-méthyl-morpholine, dans 50 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 1,1 g du produit attendu.

EXEMPLE 25 : Acide 2-[[[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)sulfonyl]benzoïque

On procède comme dans l'exemple 2, en utilisant comme substrat, le composé obtenu dans le stade L de l'exemple 24.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	56,70	4,38	2,64	12,11
trouvée	56,79	4,77	2,66	11,86

EXEMPLE 26 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)amino)sulfonyl]benzoate d'ammonium

Un passage sur colonne HPLC du composé obtenu dans l'exemple 25 suivi d'une lyophilisation permet d'obtenir le sel 26.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	54,93	4,79	5,12	11,73
trouvée	54,97	4,82	5,00	12,23

EXEMPLE 27 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl](méthyl)amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

A une solution de 0,38 g du composé obtenu dans le stade N de l'exemple 24 dans 5 ml de diméthylformamide est ajouté, sous atmosphère inerte à température ambiante, 24 mg d'hydruure de sodium. Après 15 minutes d'agitation, 0,15 g d'iodure de méthyle dilué dans 2 ml de diméthylformamide est additionné. Après 18 heures de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré. Le résidu est dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée en NaHCO₃, puis à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu.

EXEMPLE 28 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl]amino)sulfonyl]acétate d'éthyle

On procède comme dans l'exemple 24, en utilisant au stade L, comme réactif, le 2-(chlorosulfonyl)-éthanoate d'éthyle.

EXEMPLE 29 : 2-[[[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl]amino)sulfonyl]acétate de sodium

On procède comme dans l'exemple 3, en remplaçant l'eau par de l'éthanol, et en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 28.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	46,97	3,74	2,74	12,54
trouvée	47,71	3,80	2,81	11,86

EXEMPLE 30 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propanoate d'éthyle

On soumet le composé obtenu dans le stade F de l'exemple 1 à la procédure d'hydrogénation décrite dans l'exemple 12.

EXEMPLE 31 : 3-[5,6-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propanoate de sodium

On procède comme dans l'exemple 2 puis dans l'exemple 3, en utilisant comme substrat le produit de l'exemple 30.

EXEMPLE 32 : (E)-3-[5,6-Diméthoxy-3-(3-pentylphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoate de sodium

- 5 On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant au stade E, comme réactif, le 3-pentylphénol, puis on suit la procédure de l'exemple 2 et de l'exemple 3.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculée	66,27	5,37	2,66	6,10
10 trouvée	66,00	5,44	2,73	5,85

EXEMPLE 33 : Acide (E)-3-[5,6-dibenzyloxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme produit de départ au stade A, l'acide 3,4-dibenzyloxycinnamique, puis comme dans l'exemple 2.

- 15 **EXEMPLE 34 :** Acide (E)-3-[5,6-dihydroxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 33 mais entre le stade E et le stade F on réalise l'étape intermédiaire E' suivante : le 5,6-dibenzyloxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-carbaldéhyde (obtenu au stade E) est hydrogénolysé en présence de Pd/C 10 % dans du méthanol.

- 20 Après 20 heures de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler le produit attendu, qui est alors soumis au procédé décrit dans le stade F. On procède ensuite selon le protocole de l'exemple 2.

EXEMPLE 35 : Acide (E)-3-[5,6-dibenzyloxy-3-(4-benzyloxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

25

On procède comme dans l'exemple 33 en utilisant comme réactif au stade E le 4-benzyloxyphénol, puis comme dans l'exemple 2.

EXEMPLE 36 : Acide (E)-3-[5-chloro-4,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ dans le stade A, l'acide 3-chloro-2,5-diméthoxycinnamique, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

5 **EXEMPLE 37 :** Acide (E)-3-[6,7-dichloro-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ dans le stade A, l'acide 4,5-dichlorocinnamique, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

10 **EXEMPLE 38 :** Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(2,4-difluorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 2,4-difluorophénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 39 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(3-pyridyloxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

15 On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, la 3-hydroxypyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 40 : Acide (E)-3-{6-méthoxy-3-[-4,6-diméthyl-2-pyridinyl]oxy}benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

20 On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme produit de départ au stade A l'acide paraméthoxycinnamique, puis au stade E, comme réactif le 4,6-diméthyl-2-hydroxypyrimidine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 41 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)-1H-2-indolyl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, du stade E au stade F, en utilisant comme substrat au stade E le 3-bromo-5,6-diméthoxy-1H-2-indolecarbaldéhyde, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 42 : Acide (E)-3-[5,6-diméthoxy-3-[(4-méthoxyphényl)sulfanyl]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le 4-méthoxybenzèthiol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE
DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 43 : *Inhibition de l'activité du PAI-1*

L'inhibition de l'activité du PAI-1 a été réalisée in-vitro dans des puits de microplaque dans lesquels la formation puis la lyse d'un caillot de fibrine est suivie en continu en turbidimétrie grâce à un spectrophotomètre. Pour ce faire, en utilisant comme diluant un tampon phosphate 50 mM pH 7.4 contenant 0.05% de sérum albumine bovine, 50 µl de l'inhibiteur est mis en présence avec 50 µl d'une solution de PAI-1 actif recombinant humain à 2 nM pendant 5 minutes à température ambiante. 50 µl d'une solution d'activateur tissulaire du plasminogène à 0.42 nM, 50 µl d'une solution de plasminogène humain à 800 nM et 50 µl d'une solution de fibrinogène à 2g/l sont ensuite additionnés et la fibrinoformation déclenchée par l'ajout de 50 µl de thrombine humaine purifiée à 14 nM. En l'absence de produit, l'inhibition de la lyse deux heures après le début de la fibrinoformation, est mesurée par l'absorbance du caillot et représente 100% de l'activité PAI-1. En l'absence de produit et de PAI-1, la lyse est mesurée par l'absorbance du caillot lysé et représente 0% de l'activité PAI-1. La concentration du produit inhibant 50 % de l'activité du PAI-1 est recherchée en mesurant l'absorbance du caillot deux heures après la fibrinoformation en présence de PAI-1 et de concentration croissante du produit. Lors de ce test, le composé de l'exemple 16 présente une IC₅₀ de 48 µM et le composé de l'exemple 20, une IC₅₀

de 46 μM , alors que le produit de référence, le XR5082 présente dans ce même test une IC_{50} de 660 μM .

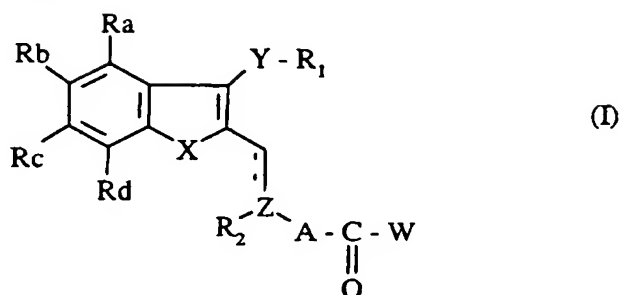
EXEMPLE 44 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

5	Composé de l'exemple	10 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Polyvinylpyrrolidone	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
10	Stéarate de magnésium	3 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, acyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié.
- 10 Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR_3 , le groupement R_3 ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié.
- Z représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double ($=$).
- 15 A représente une liaison simple, un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène, un hétérocycle, ou un groupement $-\text{SO}_2\text{-R}_4-$ (la partie SO_2 étant reliée à Z) dans lequel R_4 représente un groupement alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, cycloalkylène ou un hétérocycle.

W représente un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino.

Ra, Rb, Rc, Rd, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou un groupement arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu que Ra, Rb, Rc et Rd ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène.

15 R_1 représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou un groupement aminoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- ou un hétéroaryle éventuellement substitué,

30 R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, un hétérocycle, un hétérocycle lié à un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou peut représenter les définitions supplémentaires suivantes quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH :

arylalkylamino, la partie alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifié, ou arylalkoxycarbonylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 3- Composés de formule (I) selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 représente un groupement phényle substitué et de façon préférentielle représente un groupement phényle substitué par un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à une acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que :
 - X représente un atome de soufre,
 - Y représente un atome d'oxygène,
 - R_1 représente un groupement phényle substitué par un groupement tel que défini dans la revendication 4,
 20 - A représente une liaison simple quand Z représente un atome de carbone ou un groupement CH,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

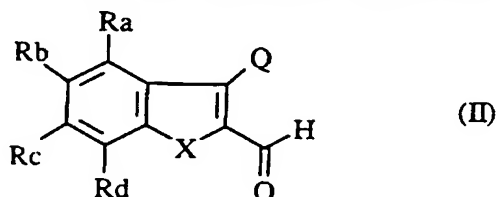
- 6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que :
 - X représente un atome de soufre,
 25 - Y représente un atome d'oxygène,
 - R_1 représente un groupement phényle substitué par un groupement tel que défini dans la revendication 4,

- A représente un groupement alkylène (C₁-C₆) (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand Z représente un atome d'azote.

5 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-[5,6-diméthoxy-3-(4-méthoxyphénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridyl)-2-propénoate de sodium.

8- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



10

dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et X ont la même signification que dans la formule (I) et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome

15 d'oxygène.

composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique.

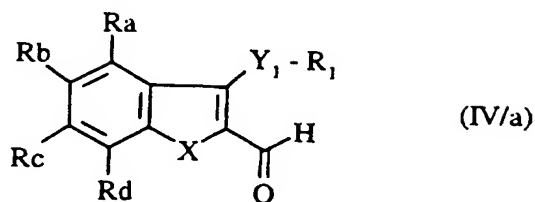
- soit quand Q représente un atome d'halogène :

✧ avec un composé de formule (III),



20 dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ avec R₃ ayant la même signification que dans la formule (I).

pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



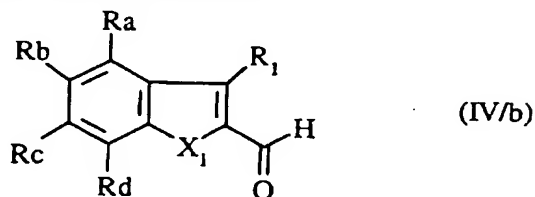
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y₁ sont tels que définis précédemment.

◇ ou avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I).

pour conduire aux composés de formule (IV/b) :



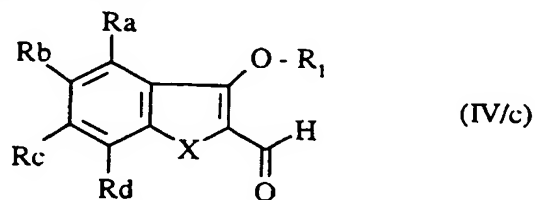
10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd et R₁ sont tels que définis précédemment et X₁ représente un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI).



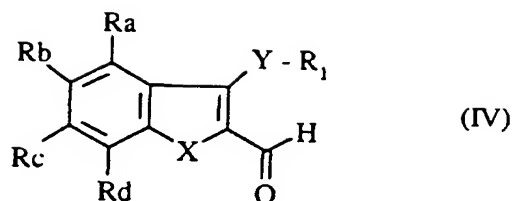
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₁ est tel que défini précédemment.

15 pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



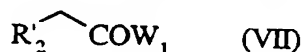
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, X et R₁ sont tels que définis précédemment.

l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :



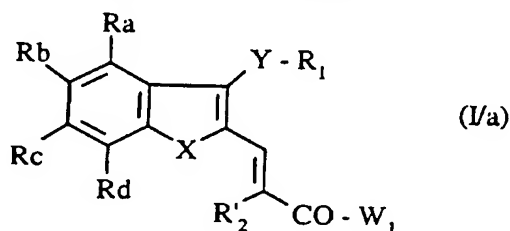
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),
composés de formule (IV) :

◆ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII).



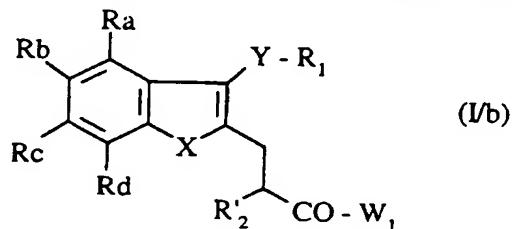
dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, un hétérocycle lié à un atome d'oxygène ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle).

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



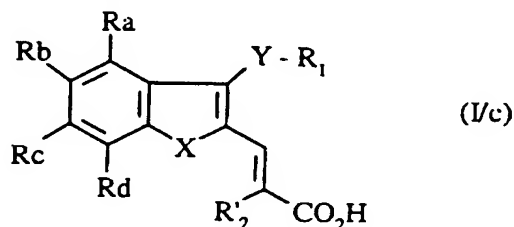
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment, composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



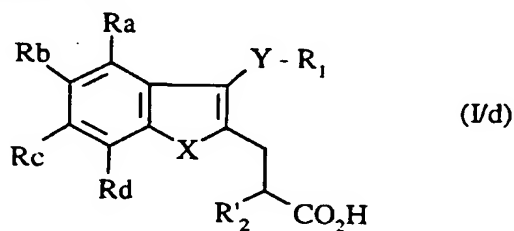
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment.

★ soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



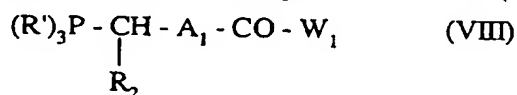
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X et Y ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



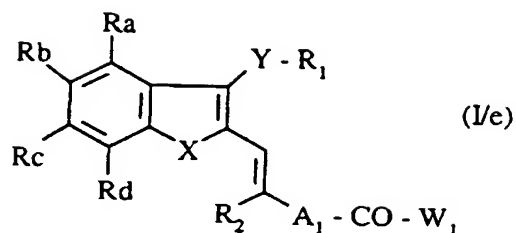
10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (VIII),



15 dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ou un hétérocycle), un groupement arylène, cycloalkylène ou un hétérocycle,

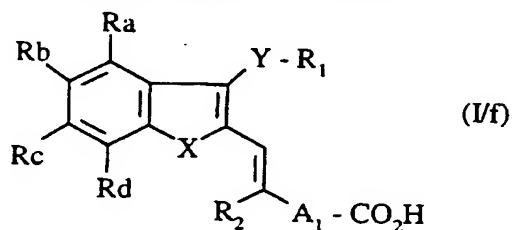
pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment.

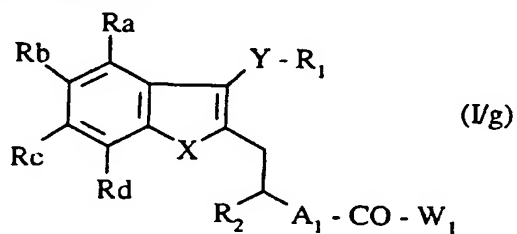
composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

- 5 * soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

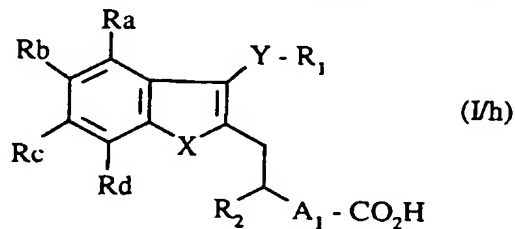


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment.

- 10 * soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

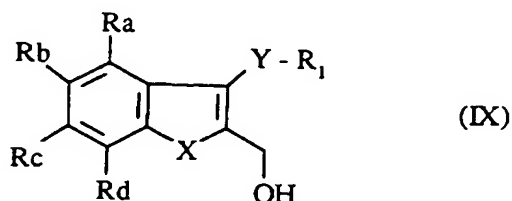


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment.
composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



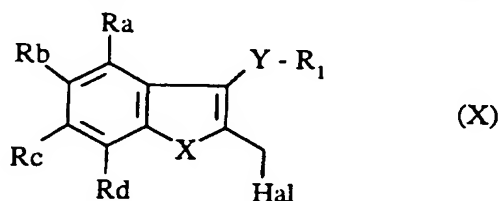
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment.

- ♦ ou, dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (IX) :



- 5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I).

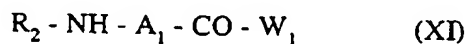
composés de formule (IX) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (X) :



- 10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

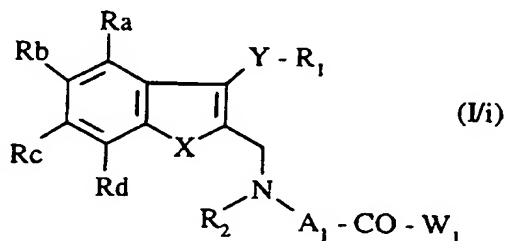
composés de formule (X) :

- * dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XI) :



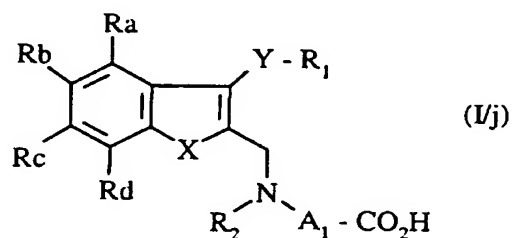
- 15 dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment.

pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



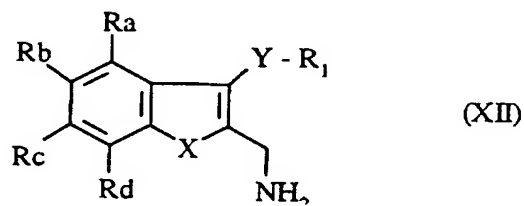
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment.

composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



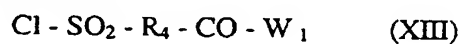
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment.

* ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XII) :

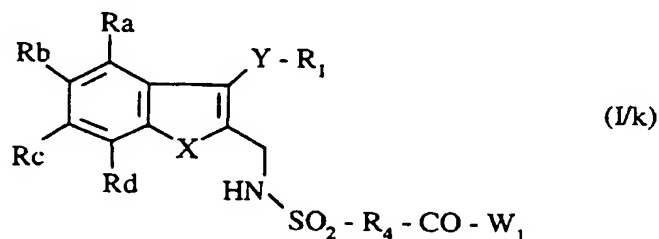


dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I).

composés de formule (XII) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulfonyl de formule (XIII) :



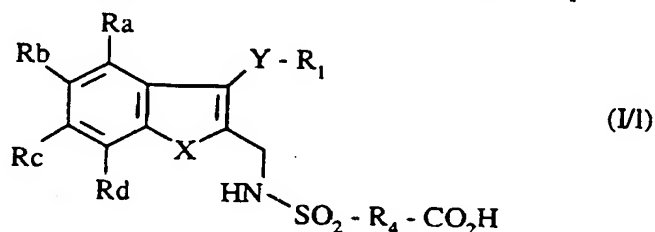
dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment.

composés de formule (I/k) :

- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



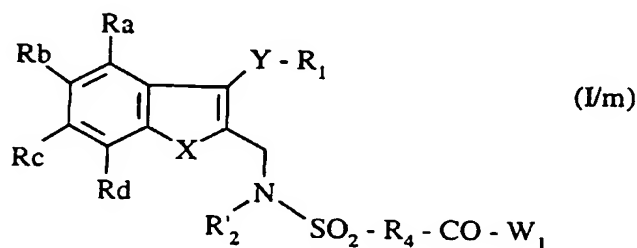
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment.

- ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XIV) :



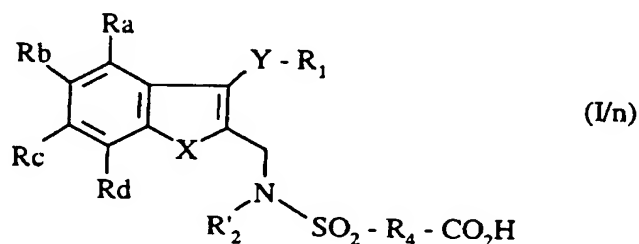
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment.

10 pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



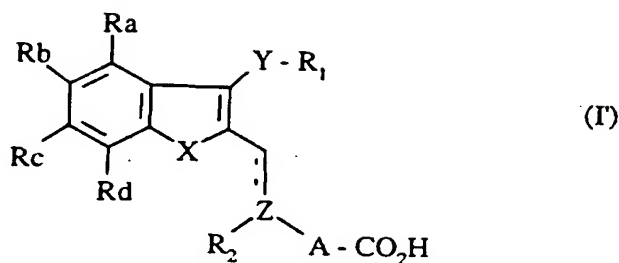
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment.

15 composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



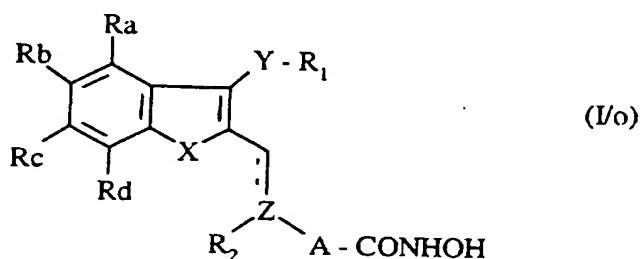
dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R'₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment.

l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I).

- 5 composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment.

- 10 les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 9- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de
15 formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

- 10- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif
selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, utiles dans le traitement de la thrombose, des
pathologies dont l'origine est la thrombose et des pathologies entraînant une augmentation des
20 risques thrombotiques.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 555520
FR 9805239

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	M. VEDACHALAM ET AL.: "A facile preparation of 2-alkylindoles-potential intermediates for alkaloids" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 24, no. 33, 1983, pages 3531-3532, XP002089157 OXFORD GB * le document en entier *	1,8
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 5, 2 août 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 49178, SADANANDAN E. V. ET AL.: "2-Alkylindoles via Wittig olefination of indole-2-aldehyde" XP002089158 * abrégé * & INDIAN J. CHEM., SECT. B, vol. 32B, no. 4, 1993, pages 481-483,	1,8
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 25, 21 décembre 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 251192, VEDACHALAM M. ET AL.: "Synthesis of 2-alkylindoles" XP002089159 * abrégé * & INDIAN J. CHEM., SECT. B, vol. 31B, no. 10, 1992, pages 685-687,	1,8
D,A	GB 2 225 012 A (LORENZINI INST BIOCHIM ITAL ; IBI SUED SPA (IT); TECNOFARMACI SPA () 23 mai 1990 * revendications *	1-10
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
5 janvier 1999		Chouly, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.